ÜBER DIE
BEDEUTUNG DER MUCHSCHEN GRANULA FÜR DIE PROGNOSE DER LUNGENTUBERKULOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER MEDIZIN

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGLICHEN EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT ZU TÜBINGEN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

VORGELEGT DURCH

KARL BECK
APPROB. ARZT

LEIPZIG UND WÜRZBURG
VERLAG VON CURT KABITZSCH
1918

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Tübinger.

Referent: Prof. Dr. O. Müller.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

MEINER MUTTER IN DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Nachdem schon früher, allerdings mit negativem Erfolg, Untersuchungen darüber angestellt worden sind, ob sich ein negativer bzw. positiver bakteriologischer Befund von Kochschen Bazillen im Sputum der Phthisiker irgendwie für die Prognosestellung bei der Lungentuberkulose verwenden lasse, wurden in den letzten Jahren Stimmen laut, die in dem Überwiegen oder ausschliesslichen Vorkommen der Muchschen Form des Tuberkulosevirus im phthisischen Auswurf ein Zeichen für die Benignität des betreffenden Tuberkulosefalles sahen. So beschrieben Neumann und Matson, Kutsy und Pekanovich, Maffi u. a. m. Fälle von Lungentuberkulose, bei denen das Vorwiegen der grampositiven Muchschen Form des Tuberkuloseerregers in engem Zusammenhang mit der Gutartigkeit des vorliegenden Tuberkulosefalles stehen sollte. Nach den Untersuchungen von Neumann und Matson hat es sich dabei allerdings um Fälle gehandelt, die unter dem Bilde der chronischen Bronchitis mit Emphysem, Asthma und Bronchiektase (Phthisis fibrosa nach Bard) verliefen und somit auch eine klinische Sonderstellung einnahmen.

Die Granula wurden dabei von den verschiedenen Autoren auf Grund ihrer Untersuchungen teils als Zerfallsprodukte, teils als resistentere Wuchsformen des Tuberkelbazillus angesehen und ihr Entstehen auf schädigende Einflüsse und auf das Vorhandensein besonders starker Abwehrkräfte von seiten des Wirtsorganismus zurückgeführt. Nach Matson handelt es sich hierbei insbesondere um eine Schädigung des Neutralfettes der säurefesten Bazillen durch die Immunstoffe des Organismus und zwar sollen hier in erster Linie

die fettspaltenden Fermente der Lymphozyten in Betracht kommen, welche durch Auflösen des Neutralfettes zum Zerfall des säurefesten Bazillenleibes führen, so dass nur die resistenteren Körnerreihen übrig bleiben.

Da nun zur Zeit ein sicheres prognostisches Zeichen für den Verlauf der Lungentuberkulose nicht vorhanden ist, schien es uns im Hinblick auf die oben erwähnten früheren Untersuchungen von Wert zu sein, Untersuchungen darüber anzustellen, ob sich das Vorhandensein oder Überwiegen der Much schen Granula im tuberkulösen Auswurf allgemein als ein prognostisch günstiges Zeichen für den Verlauf der Lungentuberkulose verwerten lasse.

Als Material standen uns die Auswürfe sämtlicher Patienten einer Lungenheilanstalt zur Verfügung, und wenn die Much schen Granula irgendwie prognostisch verwertbar sein sollten, so mussten diese Untersuchungen, bei denen Fälle der leichtesten Tuberkulose mit solchen mittelschwerer und schwerster Art abwechselten, ein einwandfreies Resultat ergeben.

Eine besondere Auswahl der Fälle geschah nicht, sondern es wurden sämtliche zur Verfügung stehenden Sputa systematisch durchuntersucht ohne Rücksicht darauf, ob vorher säurefeste Tuberkelbazillen darin gefunden worden waren oder nicht. Und erst nach Feststehen des bakteriologischen Ergebnisses wurde an Hand der Krankengeschichte für jeden Fall die klinische Prognose festgestellt. Bei den Untersuchungen selbst wurde folgende Technik gehandhabt:

Sämtliche Sputa wurden, um bei der Suche nach Much schen Granula Verwechslungen mit Kokken und anderen grampositiven kurzen Stäbchen vorzubeugen, mit Antiformin vorbehandelt und zwar in der Weise, dass ein Teil Sputum mit drei Teilen einer 25%igen Antiforminlösung gründlich durchgeschüttelt, 24 Stunden stehen gelassen und alsdann das Sediment zweimal mit destilliertem Wasser ausgewaschen wurde. Gleich hier möchten wir einfügen, dass sich in wenigen Fällen trotz 24stündiger Antiformineinwirkung noch einwandfrei Kokken nachweisen liessen. Von jedem Sediment wurden je zwei Ausstrich-Präparate hergestellt, wovon das eine nach Ziehl, das andere nach der von Much modifizierten Gram schen Methode gefärbt wurde. In einem kleinen Teil der Fälle wurde ausserdem noch ein drittes Präparat zur Färbung nach Much-Weiss verfertigt.

Die Färbungen nach Gram-Much und Much-Weiss wurden vollkommen nach den Angaben Muchs vorgenommen. Ein Teil einer gesättigten alkoholischen Lösung von Methylviolett wurde mit neun Teilen einer 2%igen Phenol-Lösung gemischt und filtriert.

Mit dieser Farblösung wurden die Präparate alsdann in der Art und Weise gefärbt, dass die auf den Objektträger gebrachte Farblösung bis zum Kochen erhitzt, dann abgegossen und dieses Verfahren dreimal, jedesmal mit frischer Farblösung wiederholt wurde. Die Präparate kamen dann ohne Wasserspülung für 5—10 Minuten in Jod-Jodkalium-Lösung (Jod 1,0, Jodkalium 3,0, Aqu. dest. ad. 300,0), dann Wasserspülung, dann 1 Minute in 5%ige Salpetersäure, dann 10 Sekunden in 3%ige Salzsäure und hierauf bis zum Entfärben in Azeton-Alkohol āā, Kontrastfärbung mit wässriger Safraninlösung.

Zur Vermeidung von Farbstoffniederschlägen wurde die Farblösung jeden Tag frisch hergestellt, alte Lösungen wurden nie benützt.

Die Färbung nach Much-Weiss gestaltete sich folgendermassen:

3 Teile Karbolfuchsin wurden mit 1 Teil der Muchschen Methylviolettlösung gemischt und hierauf die Färbung der Präparate ganz analog der eben angeführten Gram-Muchschen unter Wegfall der Kontrastfärbung ausgeführt.

Die solchermassen gefärbten Präparate wurden auf das Genaueste, bei anscheinend negativem Ergebnis mindestens $^3/_4$ bis 1 Stunde, durchmustert.

Bevor wir nun über das Ergebnis unserer Untersuchungen berichten, halten wir es für angebracht, mit einigen Worten darauf hinzuweisen, welche Formen des Tuberkelbazillus wir als Muchsche Formen ansprachen. Es wurden nur solche Gebilde als Muchsche Granula angesprochen, wie sie Much selbst im Brauer-Schröder-Blumenfeldschen Handbuch der Tuberkulose beschreibt, nämlich in Stäbchenform angeordnete Körner ohne Zusammenhang mit säurefester Substanz oder einzelne Körner. Hiezu muss noch bemerkt werden, dass einzelne Körner nur dann als isolierte Muchsche Granula angesprochen wurden, wenn auch in Bazillenform angeordnete Körnchen vorhanden waren, da sie andernfalls von ähnlichen Präparatbestandteilen sehr schwer zu unterscheiden sind, ein Punkt, auf den auch schon Liebermeister, Pekanovich u. a. m. hinwiesen.

Das Ergebnis der Untersuchungen gestaltete sich nun im einzelnen folgendermassen: Untersucht wurden im ganzen die Sputa von 166 Patienten, davon hatten:

A. Eine gute klinische Prognose 48

Bakteriologischer Befund:

1. Nur vereinzelte Muchsche Granula im ganzen Präparat 10
2. Muchsche Granula negativ 38

B. Eine zweifelhafte klinische Prognose . . . 83
Bakteriologischer Befund:
1. In jedem Gesichtsfeld 3—5 Muchsche Granula . . 2
2. In jedem Gesichtsfeld 1—2 Muchsche Granula . . 12
3. Nur vereinzelte im ganzen Präparat 38
4. Negativ 31
C. Eine schlechte klinische Prognose 35
Bakteriologischer Befund:
1. In jedem Gesichtsfeld 3—5 Muchsche Granula . . 1
2. In jedem Gesichtsfeld 1—2 Muchsche Granula . . 9
3. Nur vereinzelte im Präparat 23
4. Negativ 2

Aus dieser Zusammenstellung ist ohne weiteres ersichtlich, dass die Muchschen Formen des Tuberkulosevirus bei den Fällen von Lungentuberkulose mit günstiger Prognose keineswegs überwiegen, wie wir es bei einem positiven Resultat unserer Untersuchungen hätten erwarten müssen, sondern dass sie in diesen Fällen im Gegenteil kaum in Erscheinung treten; denn auch bei den 10 Fällen von günstiger Prognose, wo Muchsche Granula überhaupt vorhanden waren, wurden sie nicht in grosser Anzahl, sondern nur ganz vereinzelt gefunden. Dagegen traten bei den Fällen mit zweifelhafter und schlechter Prognose die Muchschen Formen viel häufiger auf, womit aber keineswegs behauptet werden soll, dass sie irgendwie für eine zweifelhafte oder schlechte Prognose charakteristisch sein sollen. Warum die Muchschen Granula gerade hier häufiger auftraten, darüber soll weiter unten noch gesprochen werden.

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist nun kurz zusammengefasst folgendes: Die Muchschen Formen des Tuberkuloseerregers lassen sich für eine günstige Prognosestellung der Lungentuberkulose keineswegs verwerten, da ein Überwiegen oder ausschliessliches Vorhandensein Muchscher Granula bei leichten, gutartigen Fällen von Lungentuberkulose, wie es nach den Angaben von Neumann und Matson, Kutsy und Pekanovich u. a. m. zu erwarten gewesen wäre, keineswegs festgestellt werden konnte.

Wenn nun damit die ursprünglich ins Auge gefasste Frage, ob die Muchschen Granula für günstige Prognosestellung der Lungentuberkulose verwertbar seien oder nicht, verneint werden muss, so möchten wir es nicht versäumen, einiger anderer Tatsachen, in die wir im Laufe der Untersuchungen durch das mikroskopische Bild Einblick erhalten haben, hier noch Erwähnung zu tun.

Es sind dies insbesondere Feststellungen einerseits über das Vorkommen der Muchschen Granula in ihrem Verhältnis zu den

säurefesten Kochschen Bazillen und andererseits über gewisse Punkte in der Morphologie der Muchschen Granula. Während Much und andere Autoren den Standpunkt vertreten, dass die Muchschen Granula insbesondere dort in Erscheinung treten, wo ein ziehlfärbbares Virus im tuberkulösen Material nicht nachweisbar sei, konnten wir unter den 166 untersuchten Fällen kein einziges Mal Muchsche Granula allein für sich ohne ziehlfärbbare Tuberkelbazillen nachweisen. In manchen Fällen, die schon monate-, ja jahrelang anscheinend ziehlnegativ gewesen waren und bei denen nun Muchsche Granula nachweisbar waren, liessen sich nach gründlichem, oft stundenlangem Suchen doch noch vereinzelte Kochsche Bazillen nachweisen; so wurde in einem Fall in einem Präparat nach der Ziehlfärbung nur ein einziger, aber absolut einwandfreier säurefester Tuberkelbazillus gefunden. Wir kamen im Lauf der Untersuchungen immer mehr zu der Überzeugung, dass das Vorkommen der Muchschen Formen ganz abhängig ist von dem der ziehlfärbbaren Tuberkelbazillen, und wir befinden uns dabei ganz in Übereinstimmung mit Bittroff und Momose, die auf Grund ihrer Arbeiten zu der Ansicht kommen, dass da, wo keine ziehlfärbbaren Bazillen gefunden wurden, auch die Muchsche Form negativ sei und dass in Material, das angeblich keine ziehlfärbbaren Bazillen enthalten soll, solche bei gründlichem Suchen noch nachgewiesen werden könnten.

Und wenn wir eben die Ansicht vertraten, dass das Vorkommen der Granula Muchs überhaupt von dem der Kochschen Bazillen abhängig ist, so möchten wir noch hinzufügen, dass die beiden Formen in quantitativer Hinsicht in einem engen Abhängigkeitsverhältnis stehen. Nach unseren Feststellungen waren um so mehr Muchsche Formen nachzuweisen, je mehr säurefeste Bazillen vorhanden waren, eine Tatsache, die sich sicher leicht mit der ganzen Theorie von den Muchschen Granula in Einklang bringen lässt, ob man sie nun als Zerfallsprodukte oder als resistentere Wuchsformen des Kochschen Bazillus ansieht. Denn mit der Zahl der vollvirulenten säurefesten Tuberkelbazillen wird naturgemäss auch die Zahl ihrer verschiedenen Entwickelungsformen, als was die Muchschen Formen doch anzusehen sind, steigen und fallen. Daraus erklärt sich auch die verhältnismässig grosse Anzahl von Muchschen Granula bei den oben erwähnten Fällen von zweifelhafter und schlechter Prognose, weil eben diese Fälle zufälligerweise auch zahlreiche säurefeste Bazillen aufwiesen. Nur in einem einzigen Fall war die Zahl der Muchschen Formen unverhältnismässig grösser als die der säurefesten.

Dass zwischen diesen beiden Formen ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis besteht, bestätigt ja auch Knoll, der bei seinen Untersuchungen über die Granula Muchs in den meisten Fällen Übergangsformen mit nur schwachrot färbbarem Leib fand, die zu den Muchschen Formen mit nicht färbbarem Leib und dunkelblauen Körnerreihen überleiten. Diese Formen waren, wie auch wir feststellen konnten, in den nach Much-Weiss gefärbten Präparaten besonders schön zu sehen.

Wenn nun trotzdem Impfversuche mit anscheinend nur Muchsche Granula enthaltendem Material positiv ausfielen, so ist, wie sich auch Baumgarten ausspricht, damit noch nicht sicher bewiesen, dass in dem überimpften Material nicht doch noch spärliche Individuen säurefester Bazillen vorhanden waren, was einem um so mehr einleuchtet, wenn man, wie schon oben bemerkt, bedenkt, dass in einem Ausstrichpräparat manchmal im ganzen nur ein oder zwei einwandfreie Kochsche Bazillen gefunden wurden.

Wenn sich nun die Muchschen Granula, wie weiter oben ausgeführt, in prognostisch günstigem Sinn nicht verwerten lassen, so erhalten sie durch das eben beschriebene enge Abhängigkeitsverhältnis von den Kochschen Bazillen doch insofern sowohl eine gewisse diagnostische als auch prognostische Bedeutung, als alle Fälle von Lungentuberkulose, bei denen Muchsche Formen des Tuberkelbazillus gefunden werden, als offene und damit in prognostischer Hinsicht als vorsichtiger zu beurteilende Fälle anzusehen sind.

Des weiteren möchten wir nun noch einen Punkt erwähnen, in dem sich unsere Feststellungen mit den Angaben Muchs über die Morphologie der Muchschen Form nicht decken. Während Much angibt, dass seine Formen sich nie aus mehr als 5 Körnern zusammensetzen, konnten wir Körnerreihen in Bazillenform mit mehr als 5, bis zu 9 Körnern feststellen.

Es handelte sich hier um echte Muchsche Formen ohne jegliche säurefeste Substanz. Dasselbe sahen wir an gewöhnlichen säurefesten Tuberkelbazillen, denen nach der Gram-Much und Much-Weiss-Färbung nicht nur 7 Körner, wie Much angibt, sondern bis zu 9 Körnern eingelagert waren.

Was fernerhin die Möglichkeit eines seitlichen Austretens der Körner aus dem Bazillenleib anbetrifft, wie es Knoll beschrieben hat, so sahen auch wir einige unzweideutige Fälle, bei denen die Körner seitlich ausgetreten waren; es handelte sich hierbei um nach Gram-Much oder Much-Weiss gefärbte säurefeste Tuberkelbazillen, bei denen ein Teil der Körner noch dem Bazillenleib angelagert waren, während andere unzweifelhaft zu derselben Körner-

reihe gehörige Granula seitwärts ausgetreten waren und damit den Rest des säurefesten Leibes deutlich sichtbar werden liessen (siehe Skizze).

Wenn wir nun auf der einen Seite ein Austreten der Körner aus dem Bazillenleib für sicher annehmen, so ist damit auf der anderen Seite die Ansicht Pekanovichs, der die Entstehung der Muchschen Granula aus dem sukzessiven Untergang des Bazillenleibes und dem Zurückbleiben der Granulareihen herleitet, unseres Erachtens keineswegs zu verwerfen. Eine besondere Stütze dieser Theorie scheint uns die Tatsache zu sein, dass bei der Färbung nach Much-Weiss im Präparat immer solche Bazillen auffallen, bei denen zum Unterschied von normalen säurefesten Kochschen Bazillen sich der Leib nur ganz schwach färbt. Diese Erscheinung wurde ja, wie oben erwähnt, schon von Knoll beschrieben und ist auch uns verschiedentlich aufgefallen.

Zusammenfassung.

1. Die Granula Muchs sind für eine günstige Prognosestellung bei der Lungentuberkulose nicht verwertbar.

2. Sie stehen in engem Abhängigkeitsverhältnis zu den säurefesten Tuberkelbazillen: ohne säurefeste Bazillen auch keine Muchschen Formen.

Deshalb sind alle Fälle von Lungentuberkulose, bei denen Muchsche Formen gefunden werden, als offene und in prognostischer Hinsicht als vorsichtiger zu beurteilende Fälle anzusehen.

3. Die Granula Muchs können sich aus mehr als 5, bis zu 9 Körnern zusammensetzen, desgleichen können den säurefesten Tuberkelbazillen nach der Gram-Färbung mehr als 7, bis zu 9 Körner eingelagert sein.

4. Entstehung der Muchschen Formen scheint sowohl durch Austreten der Körner aus dem Bazillenleib, als auch durch sukzessiven Untergang des säurefesten Leibes möglich zu sein.

Literatur.

1. Brauer-Schröder-Blumenfeldsches Handbuch der Tuberkulose.
2. Rosenblat, Zur Kenntnis der zur Gruppe der Tuberkelbazillen gehörenden säurefesten Mikroorganismen. Zürich 1905.
3. Much, Über die granuläre, nach Ziehl nicht färbbare Form des Tuberkulose-Virus. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose von Brauer. Bd. 8, Heft 1.

4. Derselbe, Über die nicht säurefesten Formen usw. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose von Brauer. Bd. 8, Heft 4.
5. Wirts, Über die Muchsche granuläre Form des Tuberkulosevirus.
6. Derselbe, Die Muchsche Granula usw. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose von Brauer. Bd. 11, Heft 1.
7. Weiss, Über den Gehalt käsig-kreidiger Lymphdrüsen an Tuberkelbazillen. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 9.
8. Fontes, Untersuchungen über die chem. Natur usw. Zentralblatt für Bakteriologie usw. 1. Abt. Bd. 49.
9. Fuchs-Wolfring, Die Muchsche Granula usw. Beitr. z. Klinik der Tuberkelbazillen von Brauer. Bd. 10. Heft 1 u. 2.
10. Schulz, Über die granuläre Form des Tuberkulosevirus usw. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 36.
11. Wehrli und Knoll, Über die nach Much usw. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose von Brauer. Bd. 14, Heft 2.
12. Liebermeister, Über die nach Ziehl nicht darstellbare Form des Tuberkelbazillus. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 28.
13. Barnowsky, Untersuchungen über die Färbbarkeit der Tuberkelbazillen usw. Veter.-med. Inaug.-Dissert. Giessen 1911.
14. Pekanovich, Über die Granula Muchs. Orvosi Hetilap 1911, 51 u. 52.
15. Krylow, Über die Bedeutung usw. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 70, 1.
16. Bittroff und Momose, Zur Frage des granulären Tuberkulosevirus. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 1.
17. Dumarest et Murard, Etude comparative usw. Province médicale. 1911. Nr. 51.
18. Neumann und Matson, Über Lungentuberkuloseformen usw. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose von Brauer. Bd. 24. 1912. Heft 1.
19. Marmann, Beiträge zur Bedeutung der Muchschen Granula usw. Arch. für Hygiene. 1912. Bd. 76. Heft 6.
20. Knoll, Morphologische Beiträge usw. Deutsches Archiv für klinische Med. Bd. 109. Heft 1 u. 2.
21. Derselbe, Die granuläre Form des Tuberkulosevirus. Annalen der schweiz. balneologischen Gesellschaft. Heft 9.
22. Kutsy und Pekanovich, Über die nach Ziehl nicht darstellbare usw. Orvosi Hetilap 1913. Nr. 32.
23. Maffi, Einige Bemerkungen über Splittersputa usw. Zentralbl. für Bakt. 1913. Nr. 7.
24. Medvedeff, Über die granuläre Form usw. Dissertation. Basel 1914.
25. Körber, Beitrag zur klinischen Bedeutung der Muchschen Granula. Deutsche med. Wochenschr. 1912 Nr. 32.
26. Baumgarten, Lehrbuch der pathogenen Bakterien.

Zum Schlusse bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Dr. G. Schröder, leitendem Arzt der Neuen Heilanstalt Schömberg, für die Überlassung des Materials und die Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Fig. 1.
Färbung nach Ziehl.

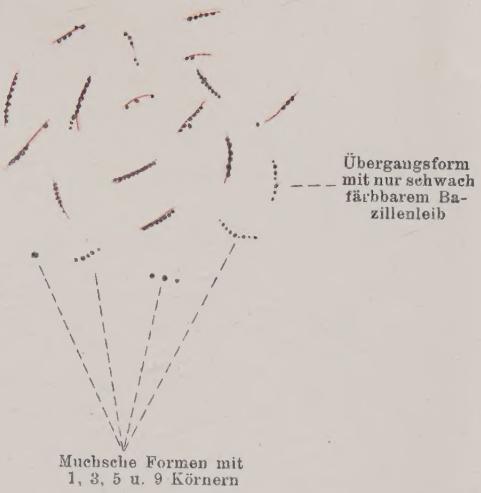

Fig. 3.
Färbung nach Much-Weiss.

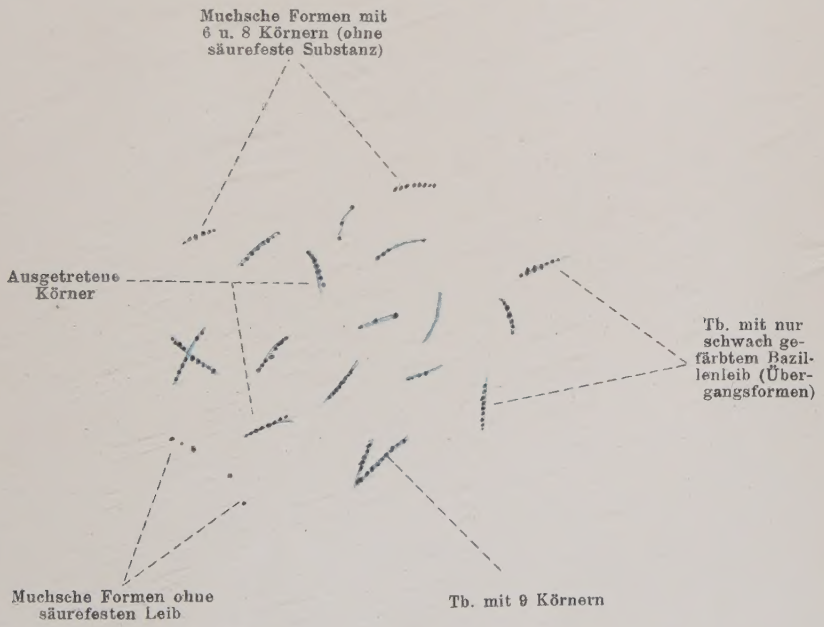

Fig. 2.
Färbung nach Gram-Much.

Beck, Über die Bedeutung der Muchschen Granula für die Prognose der Lungentuberkulose.

Verlag von Curt Kabitzsch, Leipzig und Würzburg. Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Lebenslauf.

Ich wurde am 29. Mai 1891 zu Metz geboren. Nach Ablegung der Reifeprüfung im Sommer 1909 am Karls-Gymnasium zu Heilbronn a. N. widmete ich mich in Tübingen und München dem Studium der Medizin. Vom Felde beurlaubt unterzog ich mich in Tübingen im August-September 1916 der ärztlichen Staatsprüfung und erhielt am 8. September 1916 die Approbation als Arzt.